

## **Zusammenfassung**

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind ein wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems und spielen eine entscheidende Rolle in der Tumorabwehr. Ihre Funktion ist über inhibitorische und aktivierende Rezeptoren streng reguliert. Natural-killer group 2 member D (NKG2D) zählt zu den am besten charakterisierten aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren. Er vermittelt NK-Zell-abhängige Lyse von Zielzellen und ist unabdingbar für die Kontrolle von Krebs. Liganden für NKG2D sind auf gesunden Zellen nicht oder kaum exprimiert, während sie auf entarteten Zellen hochreguliert werden, was zu einer Alarmierung des Immunsystems führt. Ein tieferes Verständnis des molekularen Mechanismus, der eine Induktion von NKG2D-Liganden auslöst, ist nicht nur von großem grundlagenwissenschaftlichen Interesse, sondern auch essentiell für die Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze, die auf eine stabile oder erhöhte NKG2D-Liganden-Expression abzielen, um die NK-Zell-abhängige Tumorabwehr auszulösen.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die mit Abstand stärkste NKG2D-Liganden-Hochregulierung in Maus- und Mensch-Zelllinien durch Histon-Deacetylase-(HDAC-)Inhibitoren erreicht wird, während DNA-schädigende Substanzen nur zu moderater Induktion führen. Bislang wurde angenommen, dass eine HDAC-Inhibitor-induzierte Erhöhung der NKG2D-Liganden-Expression durch die DNA-Damage-Antwort bedingt wird. Erstaunlicherweise ließ sich aber die HDAC-Inhibitor-vermittelte NKG2D-Liganden-Induktion durch Inhibition der DNA-Damage-Kinasen Ataxia telangiectasia mutated/Ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATM/ATR) nicht verhindern, was darauf hin deutet, dass auch DNA-Damage-unabhängige Faktoren involviert sind. Bemerkenswerterweise konnte ein Inhibitor für die Acetyltransferasen CREB-binding protein (CBP) und p300 die HDAC-Inhibitor-induzierte NKG2D-Liganden-Hochregulierung vollständig blockieren. Um den Einfluss von CBP/p300 zu untersuchen, wurden mittels des CRISPR/Cas9-Systems CBP/p300-Doppelknockout-Zelllinien generiert. In diesen Zelllinien waren die basale NKG2D-Liganden-Expression sowie die durch HDAC-Inhibition herbeigeführte NKG2D-Liganden-

Induktion signifikant gehemmt. Dies führte zu einer verminderten NK-Zell-vermittelten Zytotoxizität. Mittels eines Phospho-Kinase-Arrays wurde eine Aktivierung des cAMP response element-binding protein (CREB) nachgewiesen. Darüber hinaus zeigte sich in Chromatin-Immunopräzipitations-(ChIP-)Experimenten eine erhöhte CREB-Bindung in NKG2D-Liganden-Promotoren nach HDAC-Inhibition. Außerdem konnten eine erhöhte Histonacetylierung sowie eine verstärkte Bindung von CBP/p300 an NKG2D-Liganden-Promotorregionen nachgewiesen werden.

Diese Arbeit liefert überzeugende experimentelle Nachweise für eine wichtige Funktion von CBP/p300 in der Induktion von NKG2D-Liganden, sowie der angeborenen Tumorantwort in Mensch und Maus. Die Erkenntnisse können zur Entwicklung neuartiger immuntherapeutischer Ansätze beitragen, um Immunevasion zu vermeiden und das Immunsystem des Patienten dem Krebs gegenüber zu stärken.